

Olfacto-genital syndrome と妊娠

熊本大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 前山昌男教授)

宮川 勇生 宗村 正英 前山 昌男

宮崎医科大学産科婦人科学教室 (主任: 森 憲正教授)

藤 崎 俊 一 森 憲 正

Olfacto-genital Syndrome and Successful Pregnancy

Isao MIYAKAWA, Masahide MUNEMURA and Masao MAEYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kumamoto University Medical School, Kumamoto

(Director: Prof. Masao Maeyama)

Syunichi FUJISAKI and Norimasa MORI

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical College of Miyazaki, Miyazaki

(Director: Prof. Norimasa Mori)

概要 各種の内分泌学的検査成績および anosmia を中心とした臨床症状より olfacto-genital syndrome (Kallmann's syndrome) と診断した31歳の拳児希望の婦人に human menopausal gonadotropin-human chorionic gonadotropin (hMG-hCG) 療法にて排卵誘発を試み妊娠せしめることに成功した。

1. Luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) 投与試験で, gonadotropin (GT) 分泌の軽度増加が認められたことより, その障害部位は視床下部と考えられた。

2. Growth hormone (GH) 分泌は, insulin 静注法では低反応であつたが, 1-arginine 点滴法では正常反応を示し, 両者の反応 pattern が異なつた。

3. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) 投与試験による prolactin および thyroid stimulating hormone (TSH) 分泌は正常であつた。また, 下垂体副腎皮質系にも異常を認めなかつた。

4. HMG 投与試験に反応し, 試験開腹にて, 拇指頭大の卵巣と, 小鶏卵大の子宮を認めた。また, 卵巣の組織学的検査にて原始卵胞を認めた。

5. Olfactogram では, 臭いの記憶がないため, その程度の判定が困難であつた。

6. HMG-hCG 療法にて排卵誘発を試み, 妊娠に成功した。

Synopsis A case of the olfacto-genital syndrome (Kallmann's syndrome), who was successfully treated and accomplished a pregnancy was reported in this paper.

A 31 year-old woman was first seen at Kumamoto University Hospital on January 1975 with a chief complaint of primary anemorrhoea and infertility.

In her family history, no reproductive disorder was found and her past history was noncontributory. Her parents were not consanguine. She had anosmia. Her height being 165.2 cm, span 170 cm and weight 52.8 kg, she had relatively well developed breast and her pubic hair was almost normal probably due to the estrogen-progesterone cyclic therapy given by other doctors in the previous 10 years.

Her karyotype was 46,XX. and other tropic hormones of pituitary except gonadotropin were within normal range.

Basal levels of LH and FSH were below 3.3 mIU/ml. Maximal increase of LH and FSH by the administration of synthetic LH-RH (100 µg) were 6.7 and 9.5 mIU/ml respectively.

By injection of 225 IU/day of human menopausal gonadotropin for consecutive 7 days, response of ovaries was positive.

Laparoscopic examination revealed that the uterus was small hen's egg size and ovaries were thumbtip size (r: 30×15×14 mm, l: 30×18×17 mm).

Histologic examination showed many primordial follicles. Clinical and laboratory findings shown here led

to the diagnosis of the olfacto-genital syndrome.

Ovulation was induced with hMG-hCG combination therapy and she conceived subsequently.

At present, she was in the 18 week of pregnancy and her course was so far uneventful.

Successful pregnancy in the patient of the olfacto-genital syndrome is endocrinologically very interesting and is rare in the literatures.

緒 言

Radioimmunoassay (RIA) の開発や、視床下部で産生、分泌される releasing hormone (RH) の合成およびその臨床応用により、GT をはじめとする各種の下垂体前葉ホルモンの血中動態が明らかにされてきた。

視床下部や下垂体の疾患では、多くの場合2種類以上のホルモン分泌異常としての臨床症状を示すが、まれに、1種類だけのホルモン分泌だけが欠損した病態 (isolated deficiency of pituitary hormone) が報告されている。

なかでも GT 単独欠損症に anosmia を伴った olfacto-genital syndrome は Kallmann's syndrome とよばれ、女性での報告は少なく、内分泌学的にもきわめて興味深い。

我々は、olfacto-genital syndrome の1例を経験し、排卵誘発を試み、妊娠せしめることに成功したので、その内分泌学的検査成績に文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：○口○子，31歳10カ月，主婦

主訴：原発無月経，拳児希望

家族歴：

		生殖機能
♂ 65才	— ♂ 47才	小児2人
	— ♀ 44才	3人
	— ♀ 40才	2人
	— ♀ 37才	1人
♀ 70才健在	— ♀ 34才	1人
	— ♀	症例

両親は血族結婚ではない。また、血族に症例と同様の症状のものはいない。

既往歴：4歳と7歳の時、熱性疾患（病名不明）に罹患，40℃以上の発熱が3日間ないし6日間持続。

知能：公立高校を卒業後，会社の事務員をして

いた。対話にて特に異常を認めない。

現病歴：昭和41年4月（21歳10カ月），原発無月経を主訴として某医を受診し，estrogen-progesterone cyclic therapy を受けた。この間，身長は157.0cm から現在の165.2cm までのび，また，きわめて少なかつた恥毛もほぼ正常と考えられるまで発毛し，さらに乳房も隆起してきた。

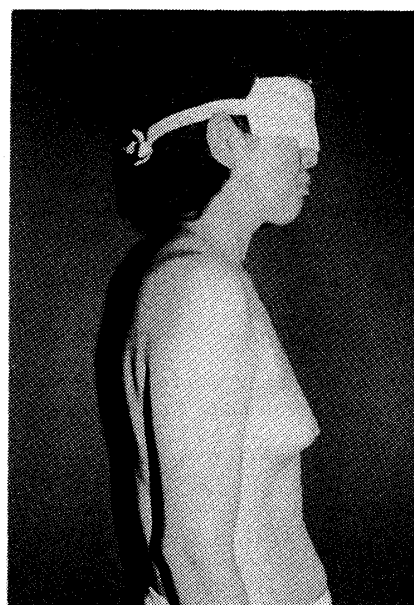
昭和46年5月（26歳11カ月）結婚し，移転したため他医を受診したが，そこでも estrogen-progesterone cyclic therapy を受けた。

昭和50年1月（30歳7カ月），原発無月経と拳児希望にて当科外来を受診，外来での検査中 anosmia を確認され，olfacto-genital syndrome として，12月1日精査のため入院した。

検査成績

1. 全身所見：身長165.2cm，体重52.8kg，span 170.0cm，血液型 AB 型，Rh (+)，webbed neck (—)，cubitus valgus (—)，shield like chest (—)，epicanthus (—)

写真1 乳房の所見



乳房の発育は比較的良好であり、腋毛も貧弱であるが認められた。しかし皮下脂肪の沈着は不良であつた。(写真1)

2. 局所所見：恥毛の発毛状態は比較的良好であつたが、陰核、小陰唇は、軽度発育不良であつた。

腔、子宮腔部は特に異常を認めず、また子宮は小鶏卵大であつた。

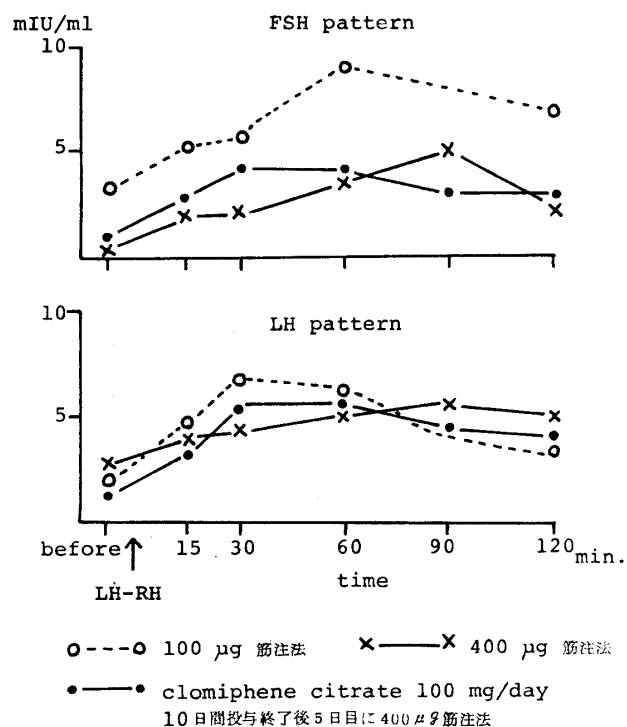
両側附属器には特に異常を触知し得なかつた。

3. 検査所見：

- 基礎体温曲線、低温一相性
- progesterone 投与試験 陰性
- estrogen-progesterone 投与試験 陽性
- 下垂体性腺系

1) 下垂体予備能試験 (LH-RH 投与試験) (図1)

図1 合成 LH-RH 投与後の血清 LH および FSH 値の経時推移



		前	15分	30分	60分	90分	120分後
①LH-RH 100µg 筋注法	FSH	3.3	5.1	5.9	9.5		7.3
	LH	2.1	4.9	6.7	6.2		3.6

②LH-RH 400µg 筋注法	FSH	0.98	2.0	2.1	3.8	5.4	2.0
	LH	2.8	4.6	4.8	5.4	5.8	5.5
③clomiphene citrate 100mg/day, 10日間投与終了後5日目にLH-RH 400 µg 筋注法	FSH	1.1	3.2	4.6	4.2	2.8	2.7
	LH	2.4	4.0	5.5	5.6	4.4	4.0

(mIU/ml)

2) hMG (Humegon) 投与試験

	M.I.	頸管粘液量, 結晶形成	血中 E ₂ pg/ml	血中 P ng/ml
前	5/95/ 0	採取不能 (一)	30.0	< 0.8
hMG 225IU →		"		
→		"		
→ 0/90/10		"		
→		"		
→ 0/90/10		"	27.0	< 0.8
→		"		
→ 0/70/30		"	41.0	< 0.8
投与終了後 3日目 0/10/90		0.1 ml (十)	96.0	< 0.8

M.I.: maturation index

E₂: estradiol- 17β

P: progesterone

○ 下垂体副腎皮質系

1) 17 OHCS 8.7~14.6mg/day, 17 KS 7.9~8.9mg/day

2) Metopirone test (Metopirone 3g/day) normal response

3) ACTH test (ACTH 25 IU, 8時間点滴法) normal response

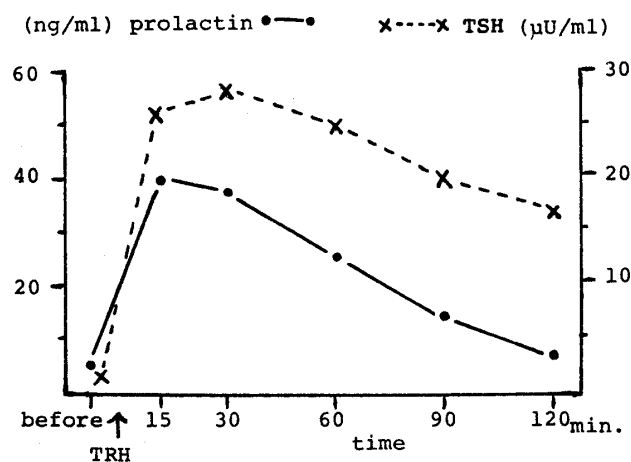
4) Dexamethasone test (Dexamethasone 2mg/day, 3日間投与) normal response

○ 下垂体甲状腺系

1) 下垂体予備能試験 (TRH 500µg 静注法) (図2)

前 15分, 30分, 60分, 90分, 120分後
TSH 3.0, 26.0, 28.0, 25.0, 20.0, 17.0
(µU/ml)

図2 合成 TRH 投与後の血清 Prolactin および TSH 値の経時推移



2) T_3 , T_4 値

- ① レジン T_3 摂取率 (Thyopac-3) 113~116
 ② tetrasorb test (Thyopac-4) 7.6~9.0 $\mu\text{g/dl}$

3) 基礎代謝率 +5%

○ 成長ホルモン

1) 下垂体予備能試験 (図3)

		前	30分	60分	90分	120分後
①insulin (0.1U/kg)	hGH (ng/ml)	0.9	0.7	2.1	4.1	3.2
	blood sugar (mg/dl)	(104)	(56)	(76)	(96)	(96)
②l-arginine (0.5g/kg)	hGH (ng/ml)	1.4	0.8	10.3	9.8	9.6
	blood sugar (mg/dl)	(116)	(126)	(102)	(96)	(108)

○ prolactin

1) 下垂体予備能試験 (TRH 500 μg 静注法)
(図2)

prolactin

前 15分, 30分, 60分, 90分, 120分
 5.3, 40.0, 38.0, 26.0, 15.0, 8.5

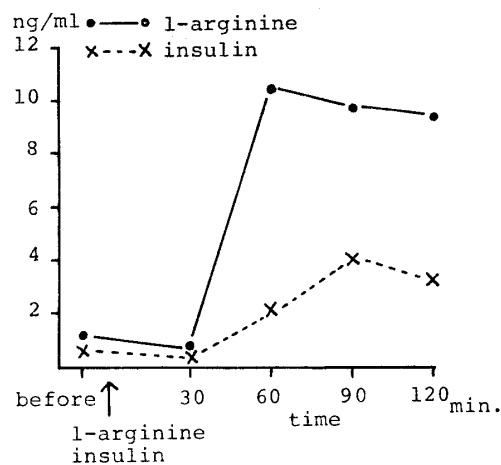
(ng/ml)

○ トルコ鞍 正常

○ 耳鼻科学的検査

コーヒ, 香水, たまねぎ, タバコをはじめ日常

図3 Insulin および l-arginine 投与後の血清 growth hormone 値の経時推移



生活での臭いを感じない。また, アリナミン静注にて反応陰性。

β -phenyl ethyl alcohol, methyl cyclopentenolone, iso-valeric acid, γ -undecalactone, scatolなどの化学薬品による olfactogram では, 検知域が3以上を呈している。ただし, 臭いの経験(記憶)がないため単なる刺激として感じている可能性があり, 判定しにくい。

○ 味覚 甘み(砂糖), 辛さ(塩), 酸味(梅干)など十分識別できる。

○ 眼科学的検査

V.s. = 1.5 (n.c.)

V.d. = 1.5(n.c.)

視野, 眼底, 眼球運動, 色神, いずれも正常。

○ 脳波, slightly abnormal EEG

○ 骨年齢, 骨端線の閉鎖も認められ, 骨年齢の遅延はない。

○ 腎盂尿管造影 異常なし

○ 血糖 (トレラン G 50 g 投与法)

前 30分, 60分, 90分, 120分後
 血糖値 111, 131, 140, 121, 98 (mg/dl)

○ 細胞遺伝学的検査

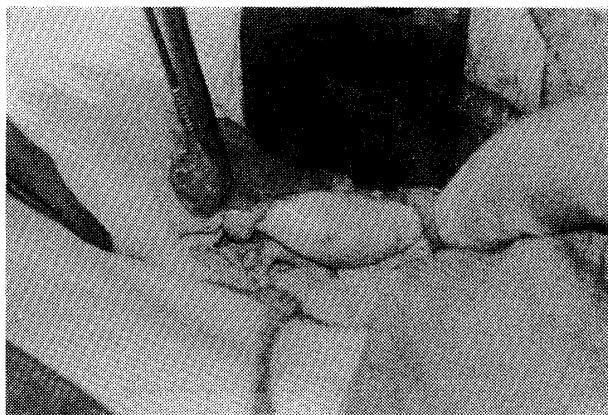
sex chromatin 陽性

chromosome constitution 46, XX

○ 開腹所見

子宮は小鶏卵大, 左右卵管は80mm で, 形態は正常であるが, 軽度 hypoplastic である。

写真2 試験開腹時の卵巢所見

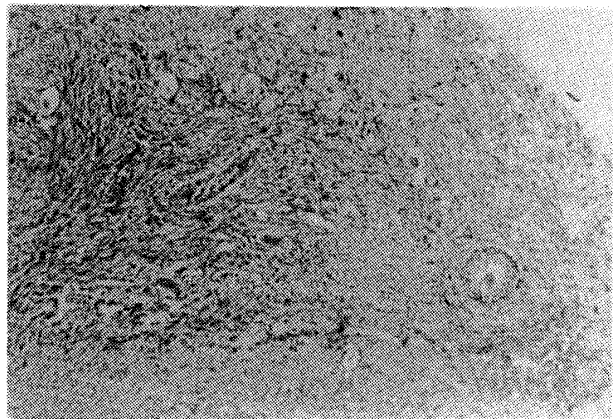


左卵巢は、 $30 \times 18 \times 17\text{mm}$ (長径×短径×厚さ)、右卵巢は、 $30 \times 15 \times 14\text{mm}$ の拇指頭大で、灰白色で、割を入れると少量の卵胞液を認めた。(写真2)

○ 卵巢の組織学的所見

左右卵巢とも原始卵胞の存在がみられ、一部にhMGの効果によると考えられる発育卵胞が認められた。(写真3)

写真3 卵巢の病理組織学的所見



○ 治療経過

Estrogen-progesterone cyclic therapy で消退出血をおこしたのち、hMG-hCG療法を行ない排卵誘発を試みた。

HMG 300IU/day を8回投与したところで、頸管粘液0.3ml, シダ葉結晶形成(卅), Spinnbarkeit 10cm 以上となつたので、9回目(消退出血周期14日目)には、hMG 300IU, hCG 10,000IU を、つぎの日にはhCG 10,000IU を投与し、排卵誘

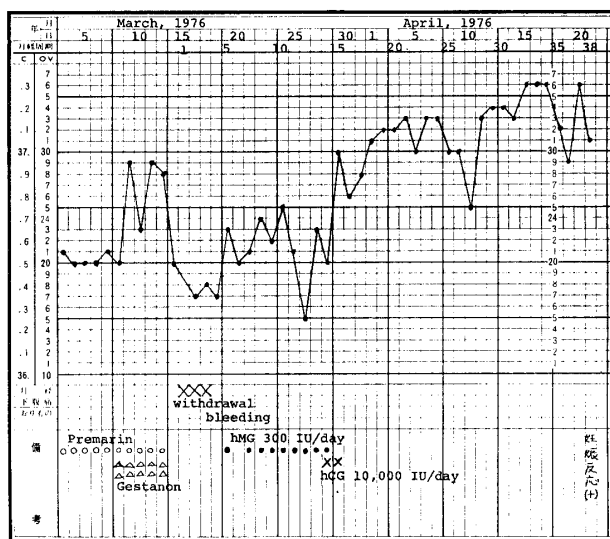
発および妊娠への指導を行なつた。

基礎体温曲線は、消退出血周期15日目より高温相を呈し、明らかに排卵誘発の成功を示した。

この間、左卵巢の軽度の腫大が触知された。

その後、基礎体温曲線は高温相を持続し、消退出血周期38日目(高温相24日目)には、免疫学的妊娠反応陽性を示した。(図4)

図4 基礎体温曲線



現在、妊娠18週であるが、妊娠経過は順調である。

考 案

近年、RIAの開発や、RHの臨床応用により、下垂体前葉ホルモンの血中動態がしだいに明らかにされてきた。これまで、臨床症状を中心にその存在が推測されていた各種の前葉ホルモン単独欠損症も、これらの検査法の進歩により明確にその存在が認められ、詳細な報告がみられる(Odell, 1966)。

GT単独欠損症の診断もLH-RH投与試験によって比較的容易になつてきたが、なかでも、特殊な型として anosmia を伴うものは、olfacto-genital syndrome または Kallmann's syndrome (Kallmann, et al., 1944) とよばれ女性での報告は稀である。

Reproductive function と anosmia の関連については、動物では多くの注目をあつめている。

(Whitten, 1956 ; Parkes, et al., 1961 ; Van Beugen, et al., 1961)

Orbach et al. (1966) によれば, 性成熟期に達しないうちに末梢あるいは中枢性に嗅覚を失なったラットは, メスでは性成熟の遅延が, また, オスでは交尾行動の障害がみられることより, 嗅覚の消失は視床下部での GT 産生細胞への神経連絡に障害を起し, 下垂体機能に変化を生じるとしている.

また, Signoret et al. (1962) は, 若いメス豚の嗅球を外科的に剔出すると, GT 分泌が障害され, 子宮重量の低下, 卵巣の発育障害がみられると報告している.

さらに, DeMorsier (1955) は, ヒトの嗅球形成不全31例の報告のうち, 14例は性腺機能低下を伴っていたことを指摘している.

また, 解剖学的には, 嗅覚の中樞である狭義の嗅脳は前部 (嗅葉 (嗅球, 嗅索), 嗅傍領) と後部 (終板旁回, 前有孔質, 梨状葉前野, 梨状葉皮質, 扁桃体) からなり, この扁桃体が GT 分泌調節に関与しているとされている.

これらの事実より, 嗅覚と GT 分泌はきわめて密接な関係にあることがわかり, その障害部位は, 視床下部であろうと推測される.

Olfacto-genital syndrome の診断基準は, anosmia, 原発無月経, 第二性徴の欠如ないし低下, eunuchoid 体型, 骨年齢の遅延, GT 分泌不全および他の下垂体前葉の tropic hormone 分泌が正常であることが必須の条件であるが, 本症例の当科初診時の所見では骨年齢の遅延はなく, また, 第二性徴の著明な低下は認められなかった. これは約10年間におよびestrogen-progesterone cyclic therapy の結果と考えられる.

なかでも, 診断基準の中心は, LH-RH 投与試験による LH, FSH の分泌動態といえる. GT 単独欠損症や, その特殊型である Olfacto-genital syndrome では LH, FSH の basal level が低値を示すことは当然のことであるが, LH-RH 投与試験では, 正常に近い反応を示す症例もある. これらの症例では, その障害部位を視床下部に求め

ることができるが, 多くの症例において低反応ないし, 無反応である (Marshall, et al., 1972).

しかし, たとえ無反応であつても, 長期間にわたる LH-RH の欠如による二次的な下垂体の LH-RH に対する反応性の低下が予想されるため, ただちに下垂体に障害があるとは断定できない.

したがって, 最近では LH-RH の連続投与や, clomiphene citrate により視床下部を介して一定期間下垂体を刺激したのち LH-RH 投与試験を行ない, その反応性から障害部位を決定しようとする試みがなされている (Zarate, et al., 1973 ; Reitano, et al., 1975).

我々の症例の LH-RH 投与試験 (100 μ g 筋注法, 400 μ g 筋注法, clomiphene citrate 100mg/day 10日間投与終了後5日目に LH-RH 400 μ g 筋注法) では, 投与前の LH 値が, 2.1~2.8 mIU/ml FSH 値が, 0.98~3.3mIU/ml と低値であり, かつ, 反応 pattern も, 正常人のそれと比較すると, 弱い反応 pattern であつた. しかし, いずれの投与法でも同じようなわずかな増加 pattern が見られたことは, 障害部位が視床下部であろうと考えられた. これらの結果は olfacto-genital syndrome の LH-RH に対する反応性についての諸家の報告成績 (Naftolin, et al., 1971 ; Job, et al., 1972 ; Roth et al., 1972 ; Zarate, et al., 1973 ; Oettinger, et al., 1976) と一致した.

また, clomiphene citrate 投与後の LH-RH 投与試験で有意の変化をみなかったことは, olfacto-genital syndrome や GT 単独欠損症の障害部位が視床下部であることから当然予想される結果であるが, 報告のなかには効果を認めたというものもみられる (Boyer, 1969 ; Bricaire et al., 1972).

HMG (Humegon) による卵巣刺激試験では, hMG 225 IU, 5日間の投与で著明な効果が見られなかつたため, さらに2日間追加したところ, 投与開始後10日目 (終了後3日目) には maturation index, 頸管粘液, シダ葉結晶形成に反応陽性の所見が認められた.

これらは, 試験開腹による拇指頭大の卵巣の所見や, 病理組織学的に hMG 刺激によると考えら

れる発育卵胞の存在が証明された点と一致した。また、子宮は長期間のホルモン療法のため小鶏卵大であり、我々がすでに報告した GT 単独欠損症の症例 (宮川ら, 1976) と比べて発育していた。

Olfacto-genital syndrome での GH 分泌については、多くの症例において正常であるが、低反応であつたという報告 (Jones, et al., 1975) もみられる。

我々の症例では insulin 投与法では低反応であつたが、l-arginine 投与法では正常 pattern を示した。Insuline 投与法では時に低血糖を生じていない場合があり、また、本症例にみられるように低血糖が得られていても低反応を示す場合は、さらに作用機序の異なる l-arginine 投与法による反応 pattern をみるべきであろう。

嗅覚の検査法は、もつとも判定の困難な検査法のひとつである。本症例では、全く臭いの記憶がなく olfactogram に記録するための明確な判定が困難であつた。

Olfacto-genital syndrome の白血球培養による染色体分析で異常を認めたという報告はみられないが、卵巣や皮膚を用いて詳細に検討すると mosaic であることが明らかになるとの報告もある (Jones, et al., 1975)。本症例の白血球培養による分析では、46, XXであつた。

GT 単独欠損症や、その特殊型である olfacto-genital syndrome において、排卵誘発 (Mroueh, et al., 1968) や、妊娠に成功した報告がみられる (Tagatz, et al., 1970; Spitz et al., 1974)。

本症例でも、拳児希望のため hMG-hCG 療法による排卵誘発を試み、妊娠せしめることに成功した。

原発無月経は、ひとつの症候群であり、種々の原因が考えられるが、近代医学の検査法、治療法の進歩により、原発無月経のなかに妊孕能力を回復できる症例の存在を示し得たことは意義あることと考えられる。

本症例は、総合的検査成績により、GT 単独欠損症に anosmia を伴った olfacto-genital syndrome の診断基準を満足し、その障害部位は、視床下部にあるものと推測された。また、このよう

な症例に妊娠せしめた報告は、文献上きわめて稀であり、我が国では、最初の報告である。

熊本大学体質医学研究所、小児体質学研究部、伊達鉄二助手、大阪大学医学部、産科婦人科学教室、青野敏博講師の御協力、御助言に感謝する。

文 献

宮川勇生, 井福正規, 井上 悟, 藤崎俊一, 森 憲正 (1976): 日本不妊学会雑誌, 21, 52.

Boyer, R.M. (1969): Ann. Intern. Med., 71, 1127.

Bricarire, H., Franchimont, P., Luton, J.P., Valcke, I.C. and Charbonnel, B. (1972): Ann. Endocrinol. (Paris), 33, 622. [Antaki, A., et al. (1974): J. Clin. Endocrinol. Metab., 38, 1083.より引用]

DeMorsier, G. (1955): Arch. Suisses Neurol. Psychiat., 74, 309.

Job, J.C., Garnier, P.E., Chaussain, J.L. and Milhaud, G. (1972): J. Clin. Endocrinol. Metab., 35, 473.

Jones, J.R., Kemmann, E., Cresci, J. and Solish, G.I. (1975): Am. J. Obstet. Gynecol., 121, 991.

Kallmann, F.J., Schoenfeld, W.A. and Barrera, S.E. (1944): American Journal of Mental deficiency, 48, 203.

Marshall, J.C., Harsoulis, P., Anderson, D.C., McNeilly, A.S., Besser, G.M. and Hall, R. (1972): British Medical Journal, 4, 643.

Mroueh, A. and Kase, N. (1968): Am. J. Obst. & Gynec., 100, 525.

Naftolin, F., Harris, G.W. and Bobrow, M. (1971): Nature, 232, 496.

Odell, W.D. (1966): JAMA, 197, 1006.

Oettinger, M., Bruneteau, D.W., Psaroudakis, A. and Greenblatt, R.B. (1976): Obst. & Gynec., 49, 233.

Orbach, J. and Kling, A. (1966): Brain Research, 3, 141.

Parkes, A.S. and Bruce, H.M. (1961): Science, 134, 1049.

Reitano, J.F., Caminos-Torres, R. and Snyder, P.J. (1975): J. Clin. Endocrinol. Metab., 41, 1035.

Roth, J.C., Kelch, R.P., Kaplan, S.L. and Grumbach, M.M. (1972): J. Clin. Endocrinol. Metab., 35, 926.

Signoret, J.P. and Mauleum, P. (1962): Ann. Biol. Anim. Biochem. Biophys., 2, 167.

Spitz, I.M., Daimant, Y., Rosen, E., Bell, J., Ben David, M., Polishuk, W. and Rabinowitz, D. (1974): N. Engl. J. Med., 290, 10.

Tagatz, G., Fialkow, P.J., Smith, D. and Spadoni, L. (1970): N. Engl. J. Med., 283, 1326.

Van Beugen, L. and Van Der Werff Ten Bosch, J. (1961): Acta endocrinol., 37, 470.

Whitten, W.K. (1956): J. Endocrin., 14, 160.

Zarate, A., Kastin, A.J., Soria, J., Canales, E.S. and Schally, A.V. (1973): J. Clin. Endocrinol. Metab., 36, 612.

(No. 4040 昭51・8・12受付)